

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

PAROKSETIN/ПАРОКСЕТИН, 20 mg, филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 филм-обложена таблета содржи 20 mg пароксетин (во форма на пароксетин хидрохлорид хемидат), помошни супстанции.

*За целосна листа на ексципиенси види точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложена таблета

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Пароксетин се употребува за третман на:

- Тешки депресивни епизоди,
- Опсесивно-компулзивно нарушување,
- Панично нарушување со или без агорафобија,
- Социјално анксиозно нарушување/социјална фобија,
- Генерализирано анксиозно нарушување,
- Посттравматско стресно нарушување.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Тешки депресивни епизоди

Препорачана доза е 20 mg пароксетин на ден. Подобрувањето обично се јавува по една недела од лекувањето, но станува евидентно од втората недела на терапијата. Како и со останатите антидепресиви, три до четири недели од почетокот на лекувањето дозирањето мора да се контролира и зависно од клиничкиот одговор, да се корегира. На пациентите, кои не одговараат на терапијата со 20 mg пароксетин на ден, дозата им се зголемува постепено за по 10 mg согласно со терапевтскиот ефект на лекот, до максимална доза од 50 mg пароксетин на ден.

Пациентите со депресија треба да се лекуваат доволно долго (најмалку 6 месеци), за да исчезнат симптомите.



Опсесивно-компулзивно нарушување

Препорачана доза е 40 mg пароксетин на ден. Лекувањето започнува со 20 mg пароксетин на ден и дозата може постепено да се зголемува за по 10 mg, зависно од терапевтскиот ефект на лекот, до постигнување на препорачаната доза. Ако и по неколку недели терапија со препорачаната доза на пароксетин нема соодветен клинички одговор, подобрување кај поедини пациенти може да се постигне со постепено зголемување на дозата, најмногу до 60 mg пароксетин на ден. Пациентите со опсесивно-компулзивно нарушување треба да се лекуваат доволно долго за да исчезнат на симптомите на болеста. Тоа може да биде период од неколку месеци или уште подолго (види дел 5.1. Фармакодинамски својства).

Панично нарушување

Препорачана доза е 40 mg пароксетин на ден. Лекувањето започнува со 10 mg пароксетин на ден и дозата постепено се зголемува за по 10 mg, зависно од терапевтскиот ефект на лекот. Се препорачува ниска почетна доза за да се избегне можно влошување на симптомите на паника, до што обично доаѓа во раната фаза на лекувањето на ова нарушување. Ако и по неколку недели терапија со препорачаната доза на пароксетин нема соодветен клинички одговор, подобрувањето кај поедини пациенти може да се постигне со постепено зголемување на дозата, најмногу до 60 mg пароксетин на ден.

Пациентите со панично нарушување треба да се лекуваат доволно долго за да исчезнат симптомите на болеста. Тоа може да биде период од неколку месеци или уште подолго (види дел 5.1. Фармакодинамски својства).

Социјално анксиозно нарушување / социјална фобија

Препорачана доза е 20 mg пароксетин на ден. Ако и по неколку недели терапија со препорачаната доза на пароксетин нема соодветен клинички одговор, подобрувањето кај поедини пациенти може да се постигне со постепено зголемување на дозата, најмногу до 50 mg пароксетин на ден. Долготрајната примена треба редовно да се евалуира (види дел 5.1. Фармакодинамски својства).

Генерализирано анксиозно нарушување

Препорачана доза е 20 mg пароксетин на ден. Ако и по неколку недели терапија со препорачаната доза на пароксетин нема соодветен клинички одговор, подобрувањето кај поедини пациенти може да се постигне со постепено зголемување на дозата, најмногу до 50 mg пароксетин на ден. Долготрајната примена треба редовно да се евалуира (види дел 5.1. Фармакодинамски својства).

Посттравматско стресно нарушување

Препорачана доза е 20 mg пароксетин на ден. Ако и по неколку недели терапија со препорачаната доза на пароксетин нема соодветен клинички одговор, подобрувањето кај поедини пациентимаже да се постигне со постепено зголемување на дозата, најмногу до 50 mg пароксетин на ден. Долготрајната примена треба редовно да се евалуира (види дел 5.1. Фармакодинамски својства).

Општи информации

Симптоми поврзани со прекилот на употребата на пароксетин

Потребно е да се избегнува нагло прекинување на употребата (види дел 4.4). Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања (види дел 4.8. Несакани



дејства). Во спроведени клинички испитувања, применет е режим на постепено намалување на дозата за по 10 mg на ден во неделни интервали. Доколку за време на намалувањето или по прекилот на терапијата се јават симптоми кои пациентот тешко ги поднесува, треба да се разгледа можноста за повторна употреба на претходно пропишаната доза. Потоа, лекарот може да продолжи со намалувањето на дозата, но со уште подолги временски интервали.

Посебни популации

- Постари лица

Кај постарите пациенти се јавува зголемена концентрација на пароксетин во плазмата, но опсегот на концентрациите со совпаѓа со оној забележен кај помладите пациенти. Лекувањето треба да започне со почетна доза која се применува кај возрасните. Кај некои пациенти може да биде корисно зголемување на дозата, но максималната доза не треба да надминува 40 mg пароксетин на ден.

- Деца и адолесценти (7-17 години)

Пароксетин не е наменет за лекување на деца и адолесценти бидејќи контролираните клинички испитувања упатуваат на поврзаност на пароксетин со зголемен ризик за суицидално однесување и непријателство. Исто така, во овие испитувања не е адекватно прикажана терапевтска ефикасност (види дел 4.4. Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања и дел 4.8. Несакани дејства).

- Деца помлади од 7 години

Примената на пароксетин кај деца помлади од 7 години не е испитувана. Пароксетин не е наменет за лекување на оваа старосна група, сè додека не се утврди неговата безбедност и ефикасност.

- Пациенти со нарушена ренална/хепатална функција

Во плазмата на пациентите со тешко нарушена ренална функција (креатинин клиренс помал од 30 ml/min) или хепатална функција, се јавуваат зголемени концентрации на пароксетин. Затоа дозата треба да се сведе на долната граница од препорачаниот опсег на дозирање.

Начин на примена

Се препорачува употреба на пароксетин еднаш на ден, наутро со оброк.

Таблетите треба да се проголтаат цели, без цвакање.

4.3. Контраиндикации

Хиперсензитивност на пароксетин или на некои од помошните состојки на лекот.

Пароксетин е контраиндициран во комбинација со инхибиторите на моноаминооксидазата (МАО инхибитори). Во исклучителни случаи, пинезолид (антибиотик кој е реверзибилен неселективен МАО инхибитор) може да се даде во комбинација со пароксетин, но со внимателно следење на симптомите на серотонински синдром и следење на крвниот притисок (види дел 4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции).

Терапија со пароксетин може да започне:



- 2 недели по прекин на терапијата со ирверзибилни МАО инхибитори или
- најмалку 24 часа по прекин на терапијата со реверзибилни МАО инхибитори (на пр. моклобемид, линезолид, метилтиониниум хлорид-метиленско сино; предоперативен агенс за визуелизација кој е реверзибилен неселективен МАО инхибитор).

Треба да помине најмалку 1 недела помеѓу прекилот на терапијата со пароксетин и почетокот на терапијата со било кој МАО инхибитор.

Пароксетин не смее да се употребува во комбинација со тиоридазин бидејќи, како и сите други лекови кои го инхибираат хепаталниот ензим CYP450 2D6, пароксетин може да го зголеми нивото на тиоридазин во плазмата (види дел 4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции). Примената на тиоридазин како монотерапија може да го продолжи QT интервалот со придружна појава на сериозни вентрикуларни аритмии како што е torsades de pointes и на ненадејна смрт.

Пароксетин не смее да се употребува истовремено со пимозид (види дел 4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции).

4.4. Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Терапијата со пароксетин треба да се започне внимателно најмалку две недели по прекинување на лекувањето со ирверзибилни МАО инхибитори или 24 часа по прекин на терапијата со реверзибилни МАО инхибитори. Дозата на пароксетин треба постепено да се зголемува сè до постигнување на оптимален одговор (види дел 4.3. Контраиндикации и дел 4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции).

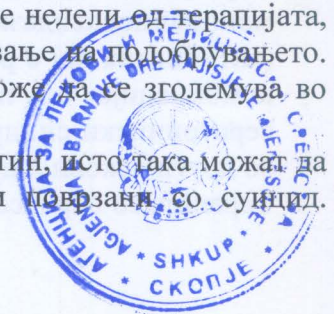
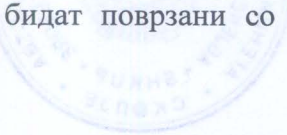
Педијатриска популација

Пароксетин не смее да се употребува во лекување на деца и адолесценти помлади од 18 години. Во клиничките испитувања почесто се забележани суицидни однесувања (обид за самоубиство и суицидни мисли) и непријателство (изразена агресивност, спротивставување и бес) кај децата и адолесцентите лекувани со пароксетин во однос на децата и адолесцентите кои добивале плацебо. Ако и покрај тоа, врз основа на клиничката потреба е донесена одлука за лекување со пароксетин, пациентот треба внимателно да се следи заради можна појава на суицидни симптоми. Недостасуваат податоци за безбедност по долготрајната употребата на пароксетин кај децаа и адолесценти во врска со растот, созревањето и когнитивниот и бихејвиоралниот развој.

Самоубиство/суицидни мисли или влошување на клиничката слика

Депресијата е поврзана зголемен ризик од суицидално однесување (суицидни мисли, самоповредување и суицид (настани поврзани со суицид). Овој ризик постои сè додека не настане значајна ремисија. Со оглед на тоа дека до подобрување не мора да дојде во текот на првите неколку недели или повеќе недели од терапијата, потребно е пациентите внимателно да се следат до настапување на подобрувањето. Клиничкото искуство покажува дека ризикот од суицид може да се зголемува во раните фази на закрепнување.

Други психијатриски состојби за кои се пропишува пароксетин, исто така можат да бидат поврзани со зголемен ризик од појава на настани поврзани со суицид.



Ваквите состојби можат да бидат во коморбидитет со тешко депресивно нарушување. Идентичен внимателен пристап, кој се спроведува кај пациенти лекувани од тешко депресивно нарушување, потребен е и кај пациенти лекувани од други психијатриски нарушувања.

Кај пациенти со анамнестички податоци за настани поврзани со суицид, или кај кои и пред почетокот на лекувањето се забележани изразени суицидни идеи, зголемен е ризикот од појава на суицидни мисли и обид за самоубиство, па потребно е внимателно да се надгледуваат за време на лекувањето. Метаанализите на плацебо контролирани клинички испитувања на антидепресиви кај возрасни пациенти со психијатриски нарушувања, покажале зголемен ризик од суицидално однесување кај групата која добивала антидепресиви во споредба со групата која добивала плацебо, кај пациенти помлади од 25 години (исто така види дел 5.1.).

Потребно е внимателно следење на пациентите, особено во раната фаза на лекување и по промена на дозирањето. Пациентите (и негувателите на пациентите) треба да бидат информирани за потребата од следење на појава на клиничко влошување, на суицидалното однесување или мисли, и невообичаени промени во однесувањето, како и за потребата да се побара медицинска помош веднаш по забележување на симптомите.

Акатизија / психомоторен немир

Употребата на пароксетин може да биде поврзана со развој на акатизија, која ја манифестира како чувство на внатрешен немир и психомоторна агитација како што е неможност мирно да се седи или стои, вообичаено пропратено со субјективна вознемиреност. Ова најчесто се јавува во рамките на првите две недели од лекувањето. Кај пациенти кои развиваат вакви симптоми, зголемувањето на дозата може да биде штетно.

Серотонински синдром / невролептички малиген синдром

Ретко, за време на лекувањето со пароксетин, особено кога се употребува истовремено со други серотонинергички и/или невролептички лекови, се забележани случаи на серотонински синдром или невролептички малиген синдром. Со оглед на тоа што овие симптоми можат да доведат до живото-загрозувачка состојба (карактеризирана со група на симптоми: хипертермија, ригидност, миоклонус, автономна нестабилност со можни брзи флукуации на виталните знаци, промени на менталниот статус вклучувајќи конфузија, раздразливост, изразена агитација со прогресија во делириум и кома), лекувањето со пароксетин треба веднаш да се прекине и да се започне со супортивен симптоматски третман. Пароксетин не треба да се употребува во комбинација со прекурсори на серотонинот (како што се Л-триптофан, окситриптан) поради ризикот од појава на серотонински синдром (види дел 4.3. Контраиндикации и дел 4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции).

Манија

Пароксетин, како и сите антидепресиви, треба да се употребува со предпазливост кај пациентите со анамнестички податок за манија. Ако кај пациентот се појави манична фаза, потребен е прекин на терапијата со пароксетин.



Нарушена ренална/хепатална функција

Потребна е претпазливост при примена на пароксетин кај пациенти со тешко ренално нарушување и кај пациенти со хепатално нарушување (види дел 4.2. Дозирање и начин на примена).

Дијабетес мелитус

Кај пациенти со дијабетес, лекувањето со SSRI антидепресиви (селективни инхибитори на повторното превземање на серотонин) може да влијае врз контролата на гликемијата. Можеби да биде потребно прилагодување на дозата на инсулинот и/или оралните хипогликемици. Дополнително, постојат студии кои укажуваат дека може да се јави зголемување на нивото на глукоза во крвта при истовремена примена на пароксетин и правастатин (види дел 4.5).

Епилепсија

Како и сите антидепресиви, пароксетин треба со претпазливост да се употребува кај пациенти со епилепсија.

Конвулзии

Кај пациенти лекувани со пароксетин, вкупната инциденца на конвулзии е помала од 0,1%. Во случај на појава на конвулзии, лекувањето со пароксетин треба веднаш да се прекине.

Електроконвулзивна терапија

Постои мало клиничко искуство од истовремена примена на пароксетин и електроконвулзивна терапија.

Глауком

Како и останатите селективни инхибитори на повторното превземање на серотонин, пароксетин може да предизвика мидријаза и треба со претпазливост да се употребува кај пациенти со глауком со тесен агол или анамнестички податок за глауком.

Срцеви нарушувања

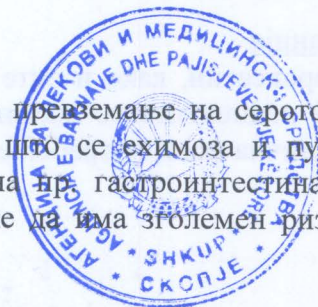
Кај пациенти со срцеви нарушувања потребно е придржување кон вообичаените мерки на претпазливост.

Хипонатремија

Хипонатремијата е ретко забележена, главно кај постари лица. Претпазливост е потребна кај пациенти со ризик од појава на хипонатремија, на пр. при истовремена употреба на други лекови и ако постои цироза. Хипонатремијата обично се повлекува по прекин на употребата на пароксетин.

Хеморагија

При примена на селективни инхибитори за повторно превземање на серотонинот забележани се случаи на крвавења во кожата како што се ехимоза и пурпура. Пријавени се и други хеморагични манифестации, на пр. гастроинтестинални и гинеколошки крвавења. Кај постарите пациенти може да има зголемен ризик од појава на неменструално крвавење.



Затоа е потребна претпазливост при примена на селективните инхибитори на повторното превземање на серотонинот кај пациенти кои истовремено употребуваат орални антикоагуланси, лекови кои влијаат врз тромбоцитната функција или други лекови кои го зголемуваат ризикот од крвање (на пр. атипични антипсихотици како што клозапин, фенотиазин, повеќето трициклични антидепресиви, ацетилсалицилна киселина, нестероидни антиинфламаторни лекови, COX-2 инхибитори), како и кај пациенти со историја за нарушувања на крварењето или состојби кои може создадат склоност кон крварење (види дел 4.8).

Интеракција со тамоксифен

Употребата на пароксетин, кој е потентен инхибитор на CYP2D6, може да доведе до намалување на концентрациите на ендоксифен (еден од најважните активни метаболити на тамоксифен). Затоа, кога е можно, треба да се избегнува употреба на пароксетин за време на терапија со тамоксифен (види дел 4.5.).

Симптоми поврзани со прекинот на употребата на пароксетин

Симптомите поврзани со прекинот на употребата на пароксетин се вообичаени, особено во случај на нагло прекинување (види дел 4.8. Несакани дејства). Во клинички испитувања, симптомите поврзани со прекинот на употребата на пароксетин се забележани кај околу 30% од пациентите кои употребувале пароксетин во споредба со 20% од пациенти кои добивале плацебо. Симптомите поврзани со прекинот на употребата на пароксетин не се исти со симптомите кои се јавуваат при земање на лекови кои создаваат навика или зависност.

Ризикот од појава на симптоми поврзани со прекинот на примената може да зависи од неколку фактори, вклучувајќи го траењето на лекувањето и големината на дозата, како и брзината на намалување на дозата.

Забележани се: вртоглавица, сетилни нарушувања (вклучувајќи парестезија, сензации слични на електричен шок и тинитус), нарушување на спиењето (вклучувајќи интензивно сонување), агитација или анксиозност, мачнина, тремор, конфузија, потење, главоболка, дијареа, палпитации, емоционална нестабилност, раздразливост и нарушување на видот. Вообичаено, овие симптоми се благи до умерени, сепак кај некои пациенти може да бидат со посилен интензитет. Вообичаено се појавуваат во првите неколку денови од прекинот на лекувањето, но многу ретко се забележани и кај пациенти кои случајно ја пропуштиле дозата. Опишаните симптоми главно се самоограничувачки и обично поминуваат во текот на 2 недели, иако во поедини случаи е забележано и подолго траење (2 – 3 месеци или повеќе). Затоа се препорачува постепен прекин на употребата на пароксетин во тек на неколку недели или месеци, зависно од реакцијата на пациентот (види “Симптоми поврзани со прекинот на употребата на пароксетин”, дел 4.2. Дозирање и начин на примена).

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Серотонергични лекови:

Како и со другите селективни инхибитори на повторното превземање на серотонинот, истовремената употреба на пароксетин со серотонергични лекови може да доведе појава на 5-HT поврзани ефекти (серотонински синдром, види дел 4.4. Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања). Потребна е претпазливост и внимателен клинички надзор кога серотонергичните лекови (како што се L-триптофан, триптани, трамадол, линезолд, метилтиониниум-хлорид



метиленско плаво, инхибитори на повторното превземање на серотонинот, литиум, петидин и препарати што содржат кантарион - *Hypericum perforatum*) се применуваат истовремено со пароксетин. Се препорачува претпазливост и при употреба на фентанил во општа анестезија или во третман на хронична болка. Истовремена употреба на пароксетин и MAO инхибитори е контраиндицирана, бидејќи постои ризик од појава на серотонински синдром (види дел 4.3. Контраиндикации).

Пимозид:

Забележано е зголемување на концентрацијата на пимозид (просечно за 2,5 пати) при испитувањето на истовремена употреба на еднакратна мала доза на пимозид (2 mg) и 60 mg пароксетин. Ова се објаснува со познатото својство на пароксетин да го инхибира CYP2D6. Заради тесниот терапевтски опсег на пимозид и неговата способност за продолжувањето на QT интервалот, истовремената употреба на пароксетин и пимозид е контраиндицирана (види дел 4.3.Контраиндикации).

Ензими вклучени во метаболизмот на лекот:

Метаболизмот и фармакокинетиката на пароксетин може да бидат засегнати од индукција или инхибиција на ензимите кои го метаболизираат лекот.

Ако пароксетин треба да се употребува истовремено со некој познат инхибитор на ензимите на метаболизмот на лекот, треба да се земе во предвид примена на пароксетин во доза која е на долната граница од препорачаниот опсегот на дозирање.

Не е потребно почетно приспособување на дозата ако лекот се применува истовремено со некој познат индуктор на ензимите на метаболизмот на лекот (на пр. карбамазепин, рифампицин, фенобарбитон, фенитоин) или со фосампренавир/ритонавир. При секое приспособување на дозата на пароксетин (по воведувањето или по прекин на терапијата со ензимски индуктор) треба да се води сметка за клиничките ефекти (подносливост и ефикасност).

Невромускулни блокатори

Селективните инхибитори на повторното превземање на серотонин може да ја намалат активноста на холинестераза во плазмата што резултира со продолжување на активноста на невромускулната блокада на мивакуриум и суксаметионум.

Фосампренавир/ритонавир:

Истовремената примена на фосампренавир/ритонавир 700/100 mg два пати на ден со пароксетин 20 mg дневно кај здрави доброволци во тек на 10 дена значајно го намалило плазматското ниво на пароксетин за приближно 55%. Нивото на фосампренавир/ритонавир во текот на истовремената употреба со пароксетин била слична со референтните вредности добиени во други испитувања, што упатува на тоа дека пароксетинот нема значаен ефект врз метаболизмот на фосампренавир/ритонавир. Нема податоци за ефектите од долготрајната истовремена употреба на пароксетин и фосампренавир/ритонавир во траење подолго од 10 дена.

Проциклидин:

Секојдневната примена на пароксетин значително ги зголемува плазматските нивоа на проциклидинот. Доколку се забележат антихолинергични дејства, дозата на проциклидин треба да се намали.



Антиконвулзиви:

Карбамазепин, фенитоин, натриум-валпроат. Истовремената примена на овие лекови со пароксетин не влијае врз фармакокинетичкиот/фармакодинамичкиот профил кај пациенти со епилепсија.

Инхибиторен ефект на пароксетин врз CYP2D6:

Како и другите антидепресиви, вклучувајќи ги и другите инхибитори на повторното превземање на серотонин, пароксетин го инхибира хепаталниот цитохром P450 ензим CYP2D6. Инхибицијата на CYP2D6 може да доведе до зголемени концентрации во плазмата на истовремено применетите лекови што се метаболизираат со помош на тој ензим. Тоа се некои трициклични антидепресиви (на пр. кломипрамин, нортриптилин и десипрамин), фенотијазински невролептици (на пр. перфеназин и тиоридазин, види дел 4.3. Контраиндикации), рисперидон, атомоксетин, некои антиаритмици од групата 1c (на пр. пропafenон и флекаинид) и метопролол. Не се препорачува истовремена примена на пароксетин со метопролол кај пациенти со срцева инсуфициенција, бидејќи за оваа индикација метопрололот има тесен терапевтски опсег.

Во литературата се пријавени фармакокинетски интеракции помеѓу CYP2D6 инхибитори и тамоксифен, кои покажуваат намалување на 65-75% на плазматската концентрација на една од поактивните форми на тамоксифен, ендоксифен. Во некои студии, намалена ефикасност на тамоксифен е пријавена со истовремена употреба со некои антидепресиви - селективни инхибитори на повторното превземање на серотонин. Бидејќи не може да се исклучи намалување на ефектот на тамоксифен, затоа истовремена употреба со потентни CYP2D6 инхибитори (вклучително и пароксетин), кога е можно, треба да се избегнува (види дел 4.4.).

Алкохол:

Како и кај другите психотропни лекови, на пациентите не им се препорачува истовремена употреба на пароксетин и алкохол.

Орални антикоагуланси:

Можна е фармакодинамска интеракција помеѓу пароксетин и оралните антикоагуланси. Истовремената употреба на пароксетин и оралните антикоагуланси може да предизвика зголемено аниткоагулациско дејство и ризик од крвање. Затоа, пароксетин треба да се употребува со претпазливост кај пациенти на терапија со орални антикоагуланси (види дел 4.4. Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања).

НСАИЛ, ацетилсалицилна киселина и други антитромбоцитни препарати:

Можна е фармакодинамска интеракција помеѓу пароксетин и НСАИЛ/ацетилсалицилна киселина. Истовремената употреба на пароксетин и НСАИЛ /ацетилсалицилна киселина може да резултира со зголемен ризик од крвање (види дел 4.4. Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања).



Се препорачува претпазливост кај пациенти кои употребуваат селективни инхибитори на повторното превземање на серотонин, заедно со орални антикоагуланти, лекови кои влијаат врз функцијата на тромбоцитите или други лекови кои го зголемуваат ризикот од крвавења (на пр. атипични антипсихотици, како што се клозапин, фенотиазините, повеќето трициклични антидепресиви, ацетилсалицилната киселина, НСАИЛ, COX-2 инхибиторите), како и кај пациенти со историја на нарушувања на крварењето или состојби кои може создадат склоност кон крварење

Правастатин

Интеракција помеѓу пароксетин и правастатин е забележана во студии кои укажуваат дека истовремената примена на пароксетин и правастатин може да доведе до зголемување на нивото на глукоза во крвта. Кај пациентите со дијабетес мелитус кои истовремено примаат и пароксетин и правастатин, може да биде потребно прилагодување на дозата на орални хипогликемици и/или инсулин (види дел 4.4).

4.6. Употреба за време на бременост и доене

Бременост

Одредени епидемиолошки студии упатуваат на зголемен ризик од конгенитални малформации, особено кардиоваскуларни (како што се вентрикуларен и атријален септален дефект), поврзани со употребата на пароксетин во текот на првото тримесечје. Механизмот на ова дејство е непознат. Добиените резултати упатуваат на тоа дека ризикот од развој на кардиоваскуларни малформации е помал од 2/100 кај деца чии мајки во текот на бременоста употребувале пароксетин, во споредба со очекуваната зачестеност 1/100 деца во општата популација.

Пароксетин треба да се употребува во текот на бременоста кога е тоа строго индицирано. Лекарот кој пропишува пароксетин на бремени жени или жени кои планираат бременост треба да размисли за други форми на лекување. Наглиот прекин на терапијата би требало да се избегнува во текот на бременоста (види *“Симптоми поврзани со прекилот на употребата на пароксетин”*, дел 4.2. Дозирање и начин на примена).

Новороденчињата треба да се надгледуваат доколку мајката во доцната фаза на бременост, посебно во третото тримесечје, употребувала пароксетин.

Кај новороденчињата чии мајки употребувале пароксетин во подоцнежната фаза на бременост забележани се следните симптоми: респираторен дистрес, цијаноза, апнеа, конвулзии, температурна нестабилност, тешкотии при хранење, повраќање, хипогликемија, хипертонија, хипотонија, хиперрефлексија, тремор, нервоза, раздразливост, летаргија, плачливост, сомнолентност и нарушено спиење. Овие симптоми обично можат да бидат заради серотонергичните ефекти или како симптоми на апстиненција. Овие симптоми обично се јавуваат веднаш или во рамките од 24 часа по породувањето.

Епидемиолошките податоци укажуваат дека употребата на селективните инхибитори на повторното превземање на серотонин (вклучувајќи го пароксетинот) во текот на бременоста, особено во доцниот период на бременоста, е поврзана со зголемен ризик од појава на перзистентна пулмонална хипертензија кај новороденчињата. Кај деца чии мајки биле лекувани со селективни инхибитори на повторното превземање на серотонин во подоцнежната бременост, тој ризик е 5



случаи на 1 000 бремености. Кај општата популација е 1 до 2 случаи на 1000 бремености).

Испитувања кај животни покажале токсично дејство врз репродукцијата, но не покажале директно штетно дејство врз бременоста, ембрионалниот/феталниот развој, породувањето или постнаталниот развој (види дел 5.3. Предклинички податоци за безбедноста).

Доење

Мали количини на пароксетин се излачуваат во мајчиното млеко. Во објавени резултати од испитувањата, серумската концентрација кај доенчињата била немерлива (<2 ng/ml) или многу ниска (4 ng/ml), а никакви знаци на дејство на лекот не се забележани кај овие деца. Бидејќи не се очекува никакво влијание на лекот врз доенчето, може да се разгледа употребата на пароксетин во текот на доењето.

Фертилитет

Испитувања кај животни покажале дека пароксетин може да делува на квалитетот на спермата (види дел 5.3.). In vitro испитувањата со човечки материјал, може да упатуваат на одреден ефект врз квалитетот на спермата, меѓутоа, извешаите од примената на некои селективни инхибитори на повторното превземање на серотонин (вклучувајќи го пароксетинот) кај луѓето покажале дека влијанието врз квалитетот на спермата е реверзибилно.

До сега, не е забележано влијание врз фертилитетот кај луѓето.

4.7. Ефекти врз способноста за возење и за ракување со машини

Клиничкото искуство покажало дека лекувањето со пароксетин не е поврзано со нарушувањето на когнитивните или психомоторните функции. Меѓутоа, како и кај сите психоактивни лекови, на пациентите треба да им се советува да бидат претпазливи при возење или ракување со машини.

Иако пароксетин дополнително не ги влошува нарушувањата на менталните и моторните функции предизвикани од алкохол, сепак не се препорачува нивна истовремена употреба.

4.8. Несакани дејства

При континуирана примена може да се намали зачестеноста и интензитетот на некои од долу наведените несакани дејства, па во повеќето случаи не е потребно прекинување на терапијата.

Несаканите дејства се наведени по органските системи и зачестеноста. Зачестеноста е дефинирана како: многу често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$, $<1/10$), помалку често ($\geq 1/1000$, $<1/100$), ретко ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1000$), многу ретко ($<1/10\ 000$), вклучувајќи и поединечни случаи.

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

Помалку често: абнормални крварења, претежно на кожата и слузокожата (главно ехимози и гинеколошко крварење).

Многу ретко: тромбцитопенија.



Нарушувања на имунолошкиот систем

Многу ретко: сериозни и потенцијално фатални алергиски реакции (вклучувајќи анафилактични реакции и ангиоедем).

Ендокрини нарушувања

Многу ретко: синдром на неадекватна секреција на антидиуретскиот хормон (SIADH).

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

Често: зголемени вредности на холестерол во серумот, намален апетит.

Помалку често: кај пациенти со дијабетес забележана е променета гликемична контрола (види дел 4.4).

Ретко: хипонатремија.

Хипонатремијата е забележана главно кај постарите лица и понекогаш може да се поврзе со синдромот на неадекватна секреција на антидиуретскиот хормон (SIADH).

Психијатриски нарушувања

Често: сомноленција, инсомнија, агитација, абнормални сониснта (вклучувајќи кошмари).

Помалку често: конфузија, халуцинации.

Ретко: манични реакции, анксиозност, деперсонализација, напади на паника, акатизија (види дел 4.4.)

Непозната честота: суицидални идеи и суицидално однесување, агресија, бруксизам.

Случаи на суицидални идеи и суицидално однесување се забележени во текот на терапијата со пароксетин или брзо по прекилот на терапијата (види дел 4.4.).

Случаите на агресија биле забележани во постмаркетинчкото искуство.

Овие симптоми можат на бидат и последица на основната болест.

Нарушувања на нервниот систем

Често: вртоглавица, тремор, главоболка, нарушување на концентрацијата.

Помалку често: екстрапирамидални нарушувања.

Ретко: конвулзии, синдром на немирни нозе.

Многу ретко: серотонински синдром (симптомите можат да вклучуваат агитација, конфузија, засилено потење, халуцинации, хиперрефлексија, миоклонус, треперење, тахикардија и тремор).

Извештаи за екстрапирамидални нарушувања, вклучувајќи орофацијална дистонија се забележани кај пациенти со претходни нарушувања на движењето или кај оние што земале невroleптици.

Нарушување на очите

Често: заматување на видот.

Помалку често: мидријаза (види дел 4.4. Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања).

Многу ретко: акутен глауком.

Нарушување на ушите и лабиринтот

Непозната зачестеност: тинитус.



Кардиолошки нарушувања

Помалку често: синусна тахикардија.

Ретко: брадикардија.

Васкуларни нарушувања

Помалку често: минливо зголемување или намалување на крвниот притисок, постурална хипотензија.

Минливо зголемување или намалување на крвниот притисок се пријавени по употреба на пароксетин, обично кај пациенти со претходно постоечка хипертензија или анксиозност.

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Често: зевање.

Гастроинтестинални нарушувања

Многу често: гадење.

Често: опстипација, дијареа, повраќање, сува уста.

Многу ретко: гастроинтестинално крвавење.

Хепато-билијарни нарушувања

Ретко: зголемување на вредностите на хепаталните ензими.

Многу ретко: нарушувања на функцијата на хепарот (како што е хепатитис, понекогаш придружен со жолтица и/или затајување на функцијата на хепарот).

Забележани се зголемени вредности на хепаталните ензими. За време на постмаркетиншкото следење многу ретко се забележани случаи на нарушување на функцијата на хепарот (како што е хепатитис, понекогаш придружен со жолтица и/или затајување на функцијата на хепарот). Треба да се разгледа можноста за прекин на терапијата со пароксетин во случај на долготрајни зголемени вредности на тестовите за функцијата на хепарот.

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Често: потење.

Помалку често: кожен исип, пруритус.

Многу ретко: тешки кожни несакани реакции (вклучувајќи еритема мултиформе, Stevens-Johnson-ов синдром и токсична епидермална некролиза), уртикарија, фотосензитивни реакции.

Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем

Помалку често: уринарна ретенција, уринарна инконтиненција.

Нарушувања на репродуктивниот систем и на дојките

Многу често: сексуална дисфункција.

Ретко: хиперпролактинемија/галактореја, менструални нарушувања (вклучувајќи менорагија, метрорагија, аменореја, одложена менструација и нередовна менструација).

Многу ретко: приапизам.



Нарушувања на мускулно-скелетниот систем и сврзното ткиво

Ретки: артралгија, миалгија

Епидемиолошки студии, главно изведувани кај пациенти на возраст од 50 години и постари, покажуваат зголемен ризик од фрактури на коските кај пациенти кои примаат селективни инхибитори на повторното превземање на серотонин или трициклични антидепресиви. Механизам што води кон овој ризик не е познат.

Општи нарушувања и реакции на местото на примената

Често: астенија, покачување на телесната тежина.

Многу ретко: периферни едеми.

Симптоми поврзани со прекилот на употребата на пароксетин

Често: вртоглавица, сетилни нарушувања, нарушено спиење, анксиозност, главоболка.

Помалку често: агитација, мачнина, тремор, конфузија, потење, емоционална лабилност, нарушувања на видот, палпитации, дијареа, иритабилност.

Прекилот на употребата на пароксетин (особено кога е нагло), често може да доведе до симптоми поврзани со прекилот на употребата. Забележани се вртоглавица, сетилни нарушувања (вклучувајќи парестезија и сензации на електричен шок, тинитус), нарушување на спиењето (вклучувајќи интензивно сонување), агитација или анксиозност, мачнина, тремор, збунетост, потење, главоболка, дијареа, палпитации, емоционална лабилност, иритабилност, нарушувања на видот. Кај повеќето пациенти опишаните симптоми биле благо до умерено изразени и самоограничувачки, иако кај некои пациенти симптоматологијата може да биде потешка и/или со продолжено траење. Затоа се препорачува постепен прекин на употребата на пароксетин со постепено намалување на дозата во текот на неколку недели или месеци (види дел 4.2. Дозирање и начин на употреба и 4.4. Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања).

Несакани дејства забележани во педијатриски клинички испитувања

Следени се следните несакани дејства:

Зголемување на зачестеноста на суицидално однесување (вклучувајќи обиди за суицид и суицидални мисли), самоповредување и непријателство. Суицидални мисли и обиди за самоубиство главно биле забележани при клиничките испитувања кај адолесценти со тешко депресивно нарушување.

Зголемено непријателство обично се јавувало кај деца со опсесивно-компулзивно нарушување и особено кај деца помлади од 12 години.

Дополнително се забележани и следните несакани дејства: намален апетит, тремор, потење, хиперкинезија, агитација, емоционална лабилност (вклучувајќи плачливост и промени на расположението), несакани дејства поврзани со крварење, особено на кожата и слузокожата.

Дејства забележани по прекин/намалување на дозата на пароксетин се: емоционална лабилност (вклучувајќи плачливост и промени на расположението, самоповредување, суицидални мисли и обиди за суицид), нервоза, вртоглавица, гадење и абдоминална болка (види дел 4.4. Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања).

Погледнете го дел 5.1 за повеќе информации за педијатриски клинички испитувања.



Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства кои се забелжани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се овозможува континуирано следење на безбедносниот профил на лекот, односно односот корист/ризик од употребата на лекот. Здравствените работници треба да го пријават секое несакано дејство од употребата на лекот до Агенцијата за лекови и медицински средства на Република Македонија (МАЛМЕД).

4.9. Предозирање

Симптоми и знаци на предозирање

Според достапните податоци за предозирање со пароксетин, има поволен опсег на безбедност.

Освен симптомите опишани во делот 4.8. "Несакани дејства", при предозирање со пароксетин се пријавени и зголемена температура и неволни мускулни контракции. Заздравувањето обично поминува без сериозни последици, дури и во случај на земање до 2000 mg пароксетин (без комбинација со други лекови). Состојба на кома или ЕКГ промени ретко се забележуваат и, многу ретко е забележан смртен исход, обично ако пароксетин е применуван истовремено со други психотропни лекови и во комбинација со или без алкохол.

Лекување на предозирањето

Не е познат специфичен антидот.

Лекувањето би требало да опфаќа општи мерки што се применуваат при лекување на предозирање со било кој антидепресив. Може да се земе во предвид употреба на 20 mg-30 mg активен јаглен, неколку часа по предозирањето, за да се намали апсорпцијата на пароксетин.

Се препорачува супортивна нега со чести контроли на виталните функции и внимателно набљудување. Лекувањето треба да се спроведува во согласност со клиничката слика.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: антидепресиви, селективни инхибитори на повторното превземање на серотонин

АТС код: N06AB05

Механизам на дејство

Пароксетин е потентен и селективен инхибитор на повторното превземање на 5-хидрокситриптами (5-НТ, серотонин). Се смета дека неговото антидепресивно дејство и ефективност во лекувањето на опсесивно-компулзивното нарушување, социјално анксиозното нарушување/социјална фобија, генерализирано анксиозно нарушување, посттравматско стресно нарушување и паничното нарушување, поврзано со неговата специфична инхибиција на повторното превземање на серотонинот во мозочните неврони.

Пароксетинот не е хемиски сроден со трицикличните, тетрацикличните и другите достапни антидепресиви.



Пароксетин има слаб афинитет кон мускаринските холинергични рецептори и испитувањата врз животните покажале слаби антихолинергични својства.

Согласно со тоа селективно дејство, *in vitro* испитувањата покажуваат дека за разлика од трицикличните антидепресиви, пароксетинот има слаб афинитет кон алфа₁, алфа₂ и бета-адренорецепторите, рецепторите на допамин (D₂) и рецепторите слични на 5-HT₁, 5-HT₂ и хистаминот (H₁). Овој недостаток на интеракција со пост-синаптичките рецептори *in vitro* потврден е со *in vivo* испитувања кај кои не е забележано депресивен ефект врз централниот нервен систем, како ни хипотензивни својства.

Фармакодинамички ефекти

Пароксетин не ја попречува психомоторната функција и не го засилува депресивното дејство на етанолот.

Како и другите селективни инхибитори на повторното превземање на серотонин, пароксетинот предизвикува симптоми на претерана стимулација на рецепторите на серотонин кога се применува кај животни на кои претходно им се давани инхибитори на моноаминооксидазата (MAO инхибитори) или триптофан.

Бихевиоралните и ЕЕГ испитувањата укажуваат на тоа дека пароксетин слабо се активира при дози поголеми од оние што се потребни за инхибиција на превземањето на серотонин. Својствата на активирањето по природа не наликуваат на оние што ги предизвикува амфетаминот.

Испитувањата кај животните покажуваат дека пароксетин е добро толериран од страна на кардиоваскуларниот систем. Пароксетин не предизвикува клинички значајни промени на крвниот притисок, пулсот, и во ЕКГ наодот по употребата кај здрави испитаници.

Испитувањата укажуваат дека, за разлика од антидепресивите што го инхибираат превземањето на норадреналинот, пароксетин има значително намалена склоност кон инхибицијата на антихипертензивните ефекти на гванетидинот.

При лекувањето на депресијата, пароксетин покажал сличен ефект како и стандардните антидепресиви.

Пароксетинот покажал терапевтско дејство и кај пациенти кои не реагирале на стандардната терапија.

Утринското дозирање на пароксетинот нема никаков значаен ефект ни врз квалитетот ни врз должината на спиењето. Напротив, поверојатно е дека пациентите ќе спијат подобро по почетокот на дејството на пароксетинот.

Анализа на суицидалност кај возрасни

Подеталната анализа на плацебо контролирани студии кај возрасни со психијатриски нарушувања покажала поголема зачестеност на суицидалното однесување кај помлади возрасни лица (возраст од 18-24 години) кои примале пароксетин во споредба со плацебо (2,19% спрема 0,92%). Кај постарите возрасни групи, не е утврден таков пораст. Кај возрасни со тешки депресивни епизоди (од сите возрасти) имало пораст во зачестеноста на суицидалното однесување кај пациенти кои примале пароксетин во споредба со оние кои примале плацебо (0,32% спрема 0,05%); сите евидентирани настани биле обиди за самоубиства. Меѓутоа, повеќето вакви случаи во групата на пациенти кои примале пароксетин (8 од 11) се однесувале на помлади возрасни пациенти (исто така види дел 4.4.).

Одредување на дозата

Во испитувања во кои е одредуваа висината на дозата забележано е дека односот меѓу дозата и ефектот на пароксетин е во форма на рамна линија, што би значело дека понатамошното зголемување на дозата над препорачаната нема клинички ефект врз подобрувањето на терапевтскиот одговор. Меѓутоа, според досегашните клинички податоци, кај некои пациенти, титрирањето над препорачаната доза е оправдано.

Долготрајно лекување

Спроведено било клиничко испитување за долготрајна употреба (52 недели) на пароксетин при лекување на депресија и превенција на релапсот на болеста: 12 % пациенти кои добивале пароксетин (20 – 40 mg/ден) имале релапс, во однос на 28 % пациенти кои добивале плацебо.

Долготрајната ефикасност на пароксетин во лекување на опсесивно-компулзивно нарушување била испитувана во три 24-неделни студии на одржување, со дизајн за превенција на релапс. Во едното од трите испитувања, забележана е статистички значајна разлика во процентот на пациенти со релапс помеѓу групите кои добивале пароксетин (38%), во однос на пациентите кои добивале плацебо (59% релапси).

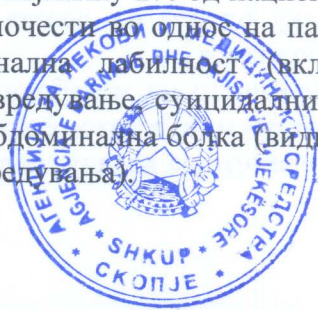
Долготрајната ефикасност на пароксетин во лекување на панично нарушување било испитувано во 24-неделна студија на одржување со дизајн за превенција на релапс: 5 % пациенти кои добивале пароксетин (10 – 40 mg/ден) имале релапс, во однос на 30 % пациенти кои добивале плацебо. Истото е потврдено и при испитувањето што траело 36 недели.

Долготрајната ефикасност на пароксетин при лекување на социјални фобии и на генерализирано анксиозно нарушување, како и на посттрауматско стресно нарушување, засега не е доволно поткрепена со клинички испитувања.

Несакани дејства забележани во педијатриски клинички испитувања

Во краткотрајните клиничките испитувања кај деца и адолесценти (10 – 12 недели), забележани се следните несакани дејства кои се јавиле кај најмалку 2% од пациентите лекувани со пароксетин, со најмалку двојно поголема зачестеност во однос на пациентите кои земале плацебо: зголемена зачестеност на суицидално однесување (вклучувајќи обиди за суицид и суицидални мисли), самоповредување и зголемено непријателство. Суицидални мисли и обиди за суицид главно биле забележани при клиничките испитувања кај адолесценти со тешко депресивно нарушување. Зголемено непријателство обично се јавувало кај децата со опсесивно-компулзивно нарушување, најчесто помлади од 12 години. Дополнително се забележани и следните несакани дејства кои почесто се јавиле кај пароксетин во однос на плацебо: намален апетит, тремор, потење, хиперкинезија, агитација, емоционална лабилност (вклучувајќи плачливост и промени на расположението).

Во испитувањата во кои се применувал режим на постепено намалување на дозата, симптомите кои биле забележани во фазата на намалување на дозата или по прекилот на терапијата со пароксетин, се јавиле кај најмалку 2% од пациентите кои употребувале пароксетин и биле најмалку двојно почести во однос на пациентите кои примале плацебо, биле следните: емоционална лабилност (вклучувајќи плачливост и промени на расположението, самоповредување, суицидални мисли и обиди за суицид), нервоза, вртоглавици, гадење и абдоминална болка (види дел 4.4. Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања).



Во 5 студии со времетраење на третманот од осум недели до осум месеци, несакани дејства поврзани со крварење, претежно на кожата и слузокожата, биле забележани во групата на пациенти третирани со пароксетин со фреквенција од 1,74% во споредба со фреквенција од 0,74% забележана во групата пациенти третирани со плацебо.

5.2. Фармакокинетски својства

Апсорпција

Пароксетин добро се апсорбира по пероралната употреба и се метаболизира при првиот премин низ хепарот (first pass effect). Поради метаболизмот при првиот премин низ хепарот, количината на пароксетин расположива во системската циркулација е помала од онаа која се апсорбира во гастроинтестиналниот тракт.

Со зголемено оптоварување на организмот поради земање на поголеми поединечни или повеќекратни дози, настапува делумно заситување на ефектот на првото поминување низ хепарот и намален плазматски клиренс. Тоа резултира со непропорционално зголемување на концентрациите на пароксетин во плазмата, па затоа фармакокинетичките параметри не се константни и немаат линеарна кинетика. Меѓутоа, нелинеарноста е главно мала и ограничена на оние испитаници што имале ниски нивоа во плазмата при ниски дози.

Состојба на рамнотежа (steady state) се постигнува 7-14 дена по почетокот на лекувањето и фармакокинетиката не се менува за време на долготрајна терапија.

Дистрибуција

Пароксетин екстензивно се дистрибуира во ткивата и фармакокинетските калкулации укажуваат дека само 1% од пароксетин во организмот останува во плазмата.

Во терапевтски концентрации, приближно 95% од пароксетин присутен во плазмата се врзува за протеините.

Не е утврдена корелација помеѓу концентрацијата на пароксетин во плазмата и клиничките ефекти (несакани дејства и ефикасност).

Метаболизам

Главните метаболити на пароксетин се поларизирани и конјугирани продукти на оксидација и метилација, кои брзо се излачуваат. Врз основа на релативниот недостаток на нивна фармаколошка активност, тие најверојатно не допринесуваат за терапевтскиот ефект на пароксетин.

Метаболизмот не влијае на селективното дејство на пароксетин врз превземањето на неуроналниот серотонин.

Елиминација

Пароксетин се излачува во урината и тоа околу 64% во облик на метаболити и помалку од 2% во непроменета форма. Околу 36% од дозата се излачува во фецесот, веројатно преку жолчката, од што непроменетиот пароксетин претставува помалку од 1% од дозата. Така пароксетин скоро во целост се елиминира со метаболизмот.

Излачувањето на метаболитите е бифазно, прво е резултат на метаболизмот при првиот премин, а потоа е контролирано од системската елиминација на пароксетин. Полувремето на излачување е променливо, но генерално изнесува околу еден ден.



Специфични групи на пациенти

Постари пациенти и пациенти со нарушена ренална/хепатална функција

Кај постарите испитаници и кај оние со тешки ренални или хепатални оштетувања, се зголемува концентрации на пароксетин во плазмата, но опсегот на плазматските концентрации се преклопува со оние кај здравите возрасни испитаници.

5.3. Предклинички податоци за безбедноста

Спроведени се токсиколошки испитувања на пароксетин кај резус мајмуни и албино стаорци. Метаболизмот на пароксетин во двата вида е сличен на метаболизмот кај човекот. Испитувањата кај стаорци откриле појава на фосфолипидоза, што е очекуваше кај липофилните амини, вклучувајќи ги и трицикличните антидепресиви. Кај испитувањата на приматите во траење до една година и при дози 6 пати поголеми од препорачаните клинички дози, фосфолипидоза не е забележана.

Карциногеност: Не е забележан канцероген ефект на пароксетин во текот на двогодишните испитувања врз глувци и стаорци.

Генотоксичност: Пароксетин не манифестираше генотоксичност во серии на *in vitro* и *in vivo* тестови.

Испитувањата на репродуктивна токсичност кај стаорци покажале дека пароксетин влијае на машкиот и женскиот фертилитет со намалување на индексот на фертилитет и стапката на бременост. Кај стаорци, биле забележани зголемена смртност на новородени кученца и одложена осификација. Овие појави се поврзуваат со токсичните дози на лекот кај женките и не со директеното дејство на лекот врз плодот/младенчето.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенси

Калциум хидроген фосфат безводен, коповидон, микрокристална целулоза, кросповидон, силициум диоксид колоиден безводен, магнезиум стеарат, талк, хипромелоза, макрогол 6 000, титан диоксид.

6.2. Инкомпатибилност

Не е позната.

6.3. Рок на употреба

3 години во оригинално пакување.

Да не се употребува после истекот на рокот на употреба!

6.4. Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C, во оригинално пакување.

Лекот да се чува на места достапни за деца!

6.5. Природа и содржина на пакувањето

Кутија со 30 филм-обложени таблети од 20 mg во блистер пакување.



6.6. Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи/отпадни материјали

Посебни мерки не се потребни.

Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ
РЕПЛЕК ФАРМ ДООЕЛ Скопје, ул: Козле бр. 188, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на I-во решение: 31.01.2005

Датум на I-ва обнова: 11.02.2010

Датум на II -ра обнова: 18.02.2015

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јули, 2019

